

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
28. Februar 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/16315 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 311/47,
317/42, 333/04, C07D 211/46, 213/30, 257/04, 295/08,
317/40, A61K 31/175, 31/18, A61P 9/00, 35/00

Christopher [GB/DE]; Alleestrasse 21, 65812 Bad Soden
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09667

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, Theodor-Heuss-An-
lage 12, 68165 Mannheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. August 2001 (21.08.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 40 783.8 21. August 2000 (21.08.2000) DE

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LK, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEDERSKI, Werner
[DE/DE]; Am Ohlenberg 29, 64390 Erzhausen (DE).
JURASZYK, Horst [DE/DE]; Kleiner Ring 14, 64342
Seicheim-Jugenheim (DE). DORSCH, Dieter [DE/DE];
Königsberger Strasse 17A, 64372 Ober-Ramstadt (DE).
TSAKLAKIDIS, Christos [GR/DE]; Hügelstrasse 1/1,
69469 Weinheim (DE). GLEITZ, Johannes [DE/DE];
Liebigstrasse 26, 64293 Darmstadt (DE). BARNES,

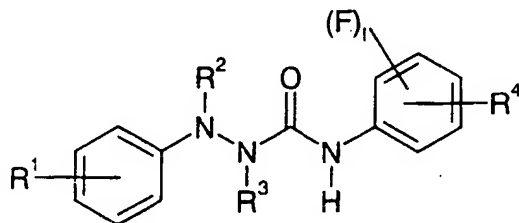
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AZA-AMINO ACID DERIVATIVES (FACTOR X_A-INHIBITORS 15)

(54) Bezeichnung: AZA-AMINOSÄUREDERIVATE (FAKTOR X_A-INHIBITOREN 15)



(I)

(57) Abstract: The invention relates
to semicarbazides of the general
formula (I), wherein R¹, R², R³, R⁴
and I are defined as in claim 1. The
compounds of formula (I) can be used
as active ingredients for medicaments
in human and veterinary medicine,
especially for combating and preventing
thromboembolic diseases such as
thrombosis, myocardial infarction,

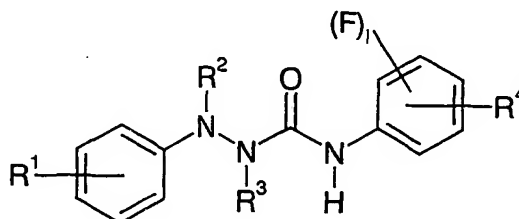
arteriosclerosis, inflammations, apoplexy, angina pectoris, restenosis after angioplasty, intermittent claudication, tumors, tumor
diseases and/or tumor metastases.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Semicarbazide der allgemeinen Formel (I), wobei R¹, R², R³, R⁴ und I die in An-
spruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen. Die Verbindungen der Formel (I) können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human-
und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie
Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen. Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Clau-
dicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.

WO 02/16315 A1

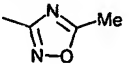
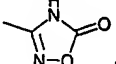
Aza-Aminosäurederivate (Faktor X_a-Inhibitoren 15)

Die Erfindung betrifft Semicarbazide der allgemeinen Formel I,



wobei bedeutet:

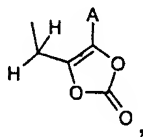
- R^1 $-(CH_2)_n-NH_2$, $-CON=C(NH_2)_2$, $-NHC(=NH)-NH_2$ oder $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach mit $-OH$, $-OCOOA$, $-OCOO(CH_2)_nN(A)_2$, $-OCOO(CH_2)_m-Het$, $-CO-C(A)_2-R^5$, $-COOA$, $-COSA$, $-COOAr$, $-COOAr'$

oder durch   substituiert sein kann,

- R^2 H , $COOA$,

- R^3 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome ersetzt sein können, Ar , Ar' , X oder Hal ,

- R^4 mit $S(O)_kA$, $S(O)_kNHA$, CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN oder OA monosubstituiertes Phenyl,



- R^5 $-CHAl_3$, $-O(C=O)A$ oder

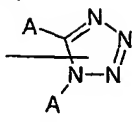
- Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A , OH , OA , NH_2 , NHA , NA_2 , NO_2 , CF_3 , CN , Hal , $NHCOA$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CONA_2$, $S(O)_nA$, $S(O)_nNH_2$, $S(O)_nNHA$, $S(O)_nNA_2$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

- Ar' $-(CH_2)_n-Ar$,

- Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,

- A H , unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

X $-(CH_2)_n-Y$,



Y $COOA$,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

m 0 oder 1,

k 0, 1 oder 2,

l 0, 1, 2, 3 oder 4,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

Gegenstand der Erfindung sind auch die optisch aktiven Formen, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate dieser Verbindungen.

Zur Bekämpfung von durch Verletzungen verursachten Blutungen besitzt der menschliche Organismus einen Mechanismus, durch den mit Hilfe von Blutgerinnseln ein schneller Wundverschluss erreicht wird. Blutgerinnsel bilden sich durch eine Serie von Zymogenaktivierungen. Im Verlauf dieser enzymatischen Kaskade katalysiert jeweils die aktivierte Form eines Faktors die Aktivierung des nächsten. Da dieser Prozeß katalytischer Natur ist, genügen kleinste Mengen des auslösenden Faktors, um die Kaskade in Gang zu setzen. Durch die Vielzahl der Schritte wird eine große Verstärkung erreicht, die eine schnelle Antwort auf die Verletzung gewährleistet. Die plasmatische Gerinnung nach einer Gewebsläsion kann auf exogenem Weg durch die Freisetzung von Gewebsthrombokinase erfolgen. Die entsprechende Reaktionsfolge wird als extravaskuläres System (Extrinsik-System) bezeichnet und läuft innerhalb von Sekunden ab. Die Gerinnung kann auch auf endogenem Weg durch Thrombozytenzerfall ausgelöst werden. Diese Reaktionsfolge, die als intravaskuläres System bezeichnet wird, läuft innerhalb von Minuten ab. Beide Systeme münden in eine abschließende gemeinsame Folge von Schritten, die zur Bildung eines Fibringerinnsels führen. Das intravaskuläre und das extravaskuläre System beeinflussen sich in vivo gegenseitig. Beide sind für den vollständigen Ablauf der Blutgerinnung notwendig.

So wichtig eine schnelle Blutgerinnung für den Verschuß von Verletzungen ist, ist es doch bei bestimmten Erkrankungen erforderlich, die Blutgerinnung zu hemmen um z.B. die Bildung von Thromben in Gefäßen zu vermeiden.

Dabei sollte möglichst gezielt und selektiv in die Blutgerinnungskaskade eingegriffen werden um die Inhibierung möglichst genau steuern zu können und unerwünschte Nebenwirkungen vermeiden zu können.

Faktor X_a ist eine Serinprotease der Blutgerinnungskaskade, welche durch Aktivierung des Faktors X gebildet wird. Diese Aktivierung erfolgt beim intravaskulären Weg durch den Faktor IX_a , wobei diese Reaktion durch den anti-hämophilen Faktor ($VIII_a$) stimuliert wird. Durch den Faktor X_a wird anschließend Prothrombin in Thrombin umgewandelt. Das proteolytische Enzym Thrombin spaltet Fibrinogen in Fibrinmonomere, die sich spontan zu geordneten faserförmigen Strukturen zusammenlagern, die man als Fibrin bezeichnet. Das Gerinnsel, das durch die spontane Aggregation von Fibrinmonomeren entsteht, wird durch kovalente Quervernetzungen zwischen den Seitenketten verschiedener Moleküle in den Fibrinfasern stabilisiert. Dazu bilden sich zwischen spezifischen Glutamin- und Lysinseitenketten in einer Transamidierungsreaktion Peptidbindungen. Diese Quervernetzung wird durch ein Enzym katalysiert, das man als Faktor $XIII_a$ bezeichnet.

Beim extravaskulären System erfolgt die Aktivierung des Faktors X durch den Gewebefaktor sowie den Faktor VII.

Eine Inhibierung des Faktor X_a erlaubt einen gezielten Eingriff in die Blutgerinnung, da hierbei keine anderen Prozesse beeinflusst werden. Dies ist vorteilhafter als beispielsweise eine Inhibierung von Thrombin, da Thrombin einerseits die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin katalysiert, wie auch die Umwandlungen von Faktor VIII in $VIII_a$, Faktor V in V_a sowie Faktor XI in XI_a , und andererseits beispielsweise auch Thrombozyten aktiviert. Es sind daher vielfältige Forschungsaktivitäten zur Entwicklung von Inhibitoren des Faktors X_a unternommen worden, die zur Entwicklung diverser Substanzklassen geführt haben.

In der WO 99/11657 werden 1-Amino-7-isochinolinderivate beschrieben, die als Inhibitoren von Serinproteasen wirken. In der WO 99/11658 werden m-Benzamidinderivate beschrieben, welche als Serinprotease-Inhibitoren wirken. Weiterhin werden in der WO 99/10316 3-Amidinoanilinderivate beschrieben, die als Inhibitoren des aktivierten Blutgerinnungsfaktors X_a wirken.

Aufgabe der Erfindung ist es, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie Faktor X_a inhibierende Eigenschaften und können daher zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen, wie Thrombose, myocardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können weiterhin Inhibitoren der Gerinnungsfaktoren VII_a , IX_a und Thrombin der Blutgerinnungskaskade sein.

Die Messung der Inhibierung von Thrombin kann z.B. nach der Methode von G.F. Cousins et al. in *Circulation* **1996**, 94, 1705-1712 erfolgen.

Die Inhibierung des Faktors X_a durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein geeignetes Verfahren wird z.B. von J. Hauptmann et al. in *Thrombosis and Haemostasis*, **1990**, 63, 220-223 beschrieben.

Die Messung der Inhibierung von Faktor X_a kann z.B. nach der Methode von T. Hara et al. in *Thromb. Haemostas.*, **1994**, 71, 314-319 erfolgen.

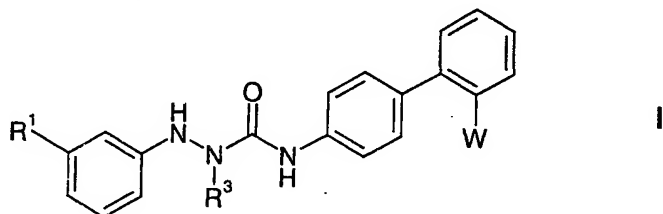
Die Inhibierung des Faktors VII_a durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein übliches Verfahren zur Messung der Inhibierung von Faktor VII_a wird z.B. von H.F. Ronning et al. in *Thrombosis Research* **1996**, 84, 73-81 beschrieben.

Die Inhibierung von Faktor IX_a durch die erfindungsgemäßen Verbindungen und die Messung der antikoagulierenden und antithrombotischen Aktivität kann nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden. Ein ge-

eignetes Verfahren wird z.B. von J. Chang et al. in *Journal of Biological Chemistry* **1998**, 273, 12089-12094 beschrieben.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und/oder Claudicatio intermittens. Sie können weiterhin zur Behandlung von Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen eingesetzt werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Tissuefaktor TF/Faktor VIIa und der Entwicklung verschiedener Krebsarten wurde von T. Taniguchi et al. in *Biomed. Health Res.* (2000), 41 ("Molecular Pathogenesis of Pancreatic Cancer"), 57 - 59 aufgezeigt.

Besonders bevorzugt weisen die erfindungsgemäßen Semicarbazide eine Struktur der Formel II auf.



wobei R^1 , R^3 , A und k die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen und W steht für $S(O)_kA$, $S(O)_kNHA$, CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN oder OA.

Besonders hervorzuhebende Verbindungen sind im folgenden genannt:

- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-propylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (1),
- 4'-[3-(3-(N^2 -Hydroxyamidino)-phenyl)-2-propylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (2),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-methylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (3),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-methyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (4),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-ethylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (5),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-ethyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (6),

- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-isopropylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (7),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-isopropyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (8),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-butylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (9),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-butyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (10),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-isobutylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (11),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-isobutyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (12),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-pentylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (13),
- 1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylamino)-2-pentylsemicarbazid (14),
- 1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylamino)-2-propylsemicarbazid (15),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(2-butyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (16),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-butyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (17),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(cyclohexylmethyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (18),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-(cyclohexylmethyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (19),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-benzylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (20),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (21),
- 1-(3-N²-Hydroxyamidinophenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (22),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-phenylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (23),
- 1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-phenylsemicarbazid (24),
- N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäuremethylester (25),

- N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(2,2,2-trichlorethylester) (26),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-thiocarbaminsäure-S-ethylester (27),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(4-methoxybenzylester) (28),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäureethylester (29),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäurepropylester (30),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäurebutylester (31),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäureisopropylester (32),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäureisobutylester (33),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäureallylester (34),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäurephenylester (35),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(2-fluorphenylester) (36),

2-Benzyl-1-[3-(N¹-(methylcarboxy)-amidino)-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (37),
2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-[3-(N¹-(phenylcarboxy)-amidino)-phenyl]-semicarbazid (38),
2-Benzyl-1-[3-(N¹-(isobutylcarboxy)-amidino)-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (39),
2-Benzyl-1-[3-[N¹-(2-methylcarboxy-2-propoxycarbonyl)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (40),
2-Benzyl-1-[3-[N¹-(1-(methylcarboxy)-ethoxycarbonyl)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (41),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidiny-lester) (42),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-[2-(4-pyridyl)-ethylester] (43),

N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-ylmethylester) (44),

N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-[2-(3-pyridyl)-ethylester] (45),

N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-[2-(N,N-diethylamino)-ethylester] (46),

N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-[2-(N-morpholinyl)-ethylester] (47),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-fluorbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (48),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-methylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (49),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-chlorbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (50),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(3-chlorbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (51),

4-[1-(3-Amidinophenylamino)-3-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-ureidomethyl]-benzoesäure (52),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(3-methylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (53),

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (54),

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (55),

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(3-trifluormethoxybenzyl)-semicarbazid (56),

1-(3-Amidinophenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (57),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (58),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (59),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (60),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (61),

- 1-(3-Amidinophenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (62),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (63),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (64),
- 1-(3-Amidinophenyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (65),
- 2-[1-(3-Amidinophenylamino)-3-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-ureido]-essigsäureethylester (66),
- 3-[1-(3-Amidinophenylamino)-3-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-ureido]-propionsäureethylester (67),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-[2-(1-methyltetrazol-5-yl)-ethyl]-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (68),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (69),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(methoxymethyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (70),
- 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(4-methoxybutyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (71),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (72),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (73),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (74),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (75),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (76),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (77),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (78),

- 1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (79),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (80),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (81),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (82),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (83),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (84),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (85),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (86),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (87),
- 1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (88),
- 2-Benzyl-1-[3-(N¹-methoxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (89),
- 2-Benzyl-1-[3-(N¹-ethoxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (90),
- 2-Benzyl-1-[3-(N¹-vinyloxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (91),
- 2-Benzyl-1-[3-(N¹-benzyloxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (92),
- 2-Benzyl-1-[3-(N¹-isopropoxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (93),
- 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (94),
- 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (95),

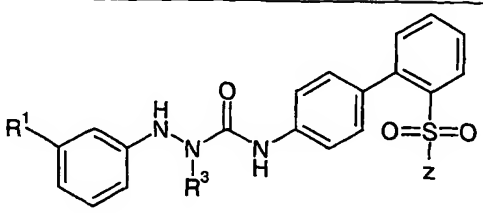
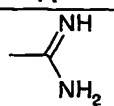
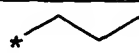
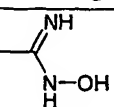
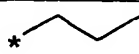
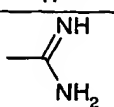

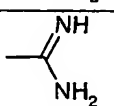

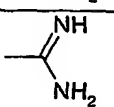
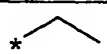
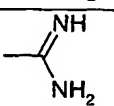
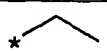
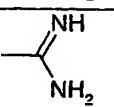
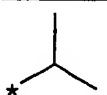
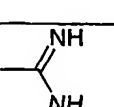
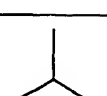
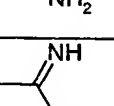

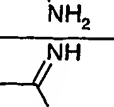

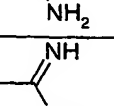
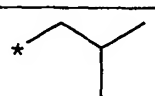
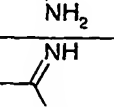
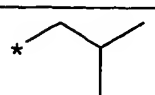
- 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (96),
1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (97),
1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (98),
1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (99),
1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (100),
1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (101),
1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (102),
1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (103),
1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (104).

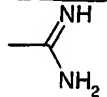

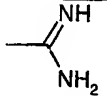

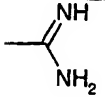
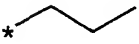
Im weiteren sind besondere Ausführungsformen der Verbindungen der Formel I aufgeführt, wobei in den Tabellen jeweils eine verallgemeinerte Form der Gruppe von Verbindungen angegeben ist.

Die in den Formeln angegebenen Koeffizienten entsprechen den oben angegebenen Bedeutungen. Bei den zu den einzelnen Verbindungsgruppen synthetisierten Beispielen sind soweit verfügbar jeweils die gemessenen FAB-Werte angegeben.

In Tabelle 1 sind Beispiele aufgeführt für Verbindungen, in denen verschiedene Alkylreste R^3 in das Molekülgerüst eingeführt sind. Im Diphenylteil wurden durch Variation der Gruppe Y, die für eine Amino- oder eine Methylgruppe steht, die Sulfonamidderivate und die Methylsulfonylderivate hergestellt.

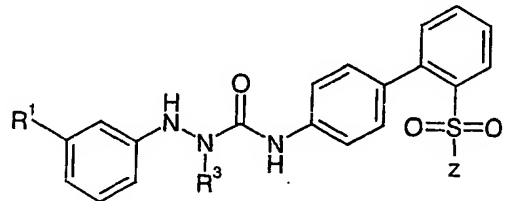

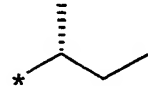

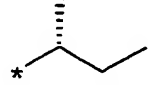

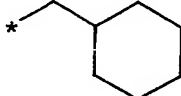

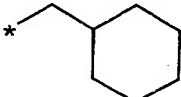

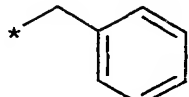

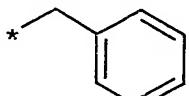
Tabelle 1

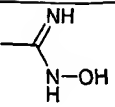
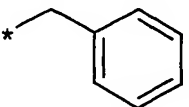
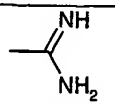
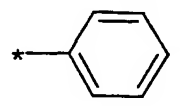
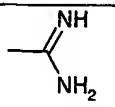
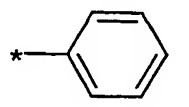
				
Nummer	R ¹	R ³	Z	FAB
1			-NH ₂	467
2			-NH ₂	483
3			-NH ₂	
4			-CH ₃	
5			-NH ₂	
6			-CH ₃	
7			-NH ₂	
8			-CH ₃	
9			-NH ₂	
10			-CH ₃	
11			-NH ₂	
12			-CH ₃	

13			-NH ₂	
14			-CH ₃	
15			-CH ₃	446

Beispiele, in denen der Rest R³ als Cycloalkyrest oder als aromatischer Rest ausgeführt ist, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Auch hier wurden durch Variation der Gruppe Z Sulfonamidderivate sowie Methylsulfonylderivate hergestellt.

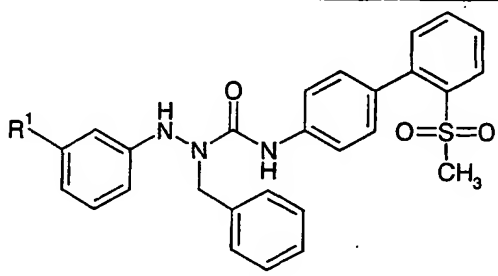
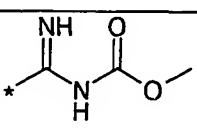
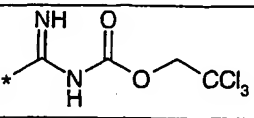
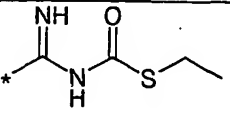
Tabelle 2

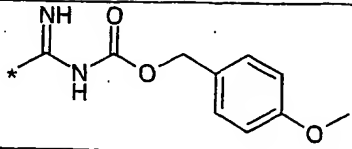
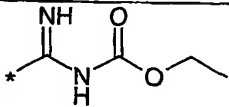
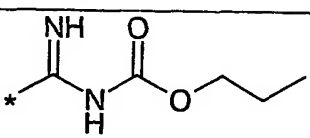
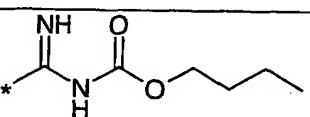
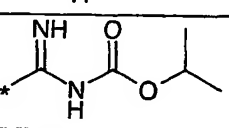
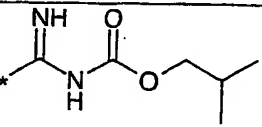
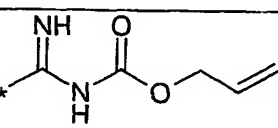
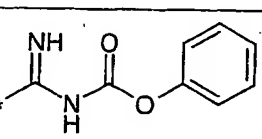
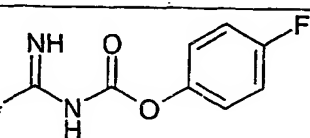
				
Nummer	R ¹	R ³	Z	FAB
16			-NH ₂	
17			-NH ₂	
18			-NH ₂	
19			-CH ₃	
20			-NH ₂	515
21			-CH ₃	514

22			-CH ₃	530
23			-NH ₂	
24			-CH ₃	

Die Verbindungen der Formel I können auch als Prodrug ausgeführt sein. Nach der Aufnahme in den Blutkreislauf werden die Verbindungen enzymatisch gespalten und der Wirkstoff freigesetzt. In Tabelle 3 sind anhand einer aktiven Verbindung verschiedene Möglichkeiten für Prodrugs dargestellt. Durch die Variation des Restes R¹ läßt sich beispielsweise die Aufnahme- und die Geschwindigkeit der Freisetzung des Wirkstoffes beeinflussen. Die in Tabelle 3 angegebenen Beispiele für die Gruppe R¹ lassen sich ohne weiteres auf andere Wirkstoffe der Formel I übertragen, wie sie beispielsweise in den Tabellen 1 und 2 dargestellt sind.

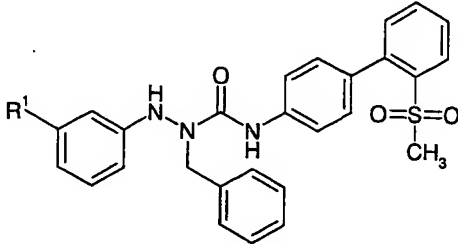
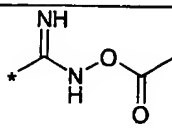
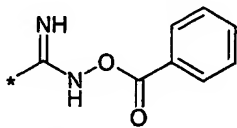
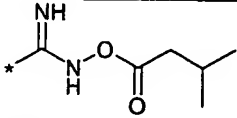
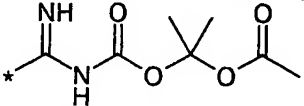
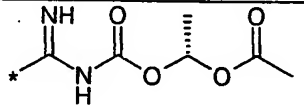
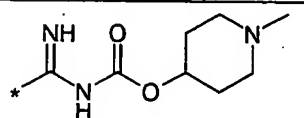
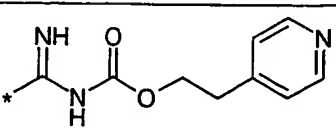
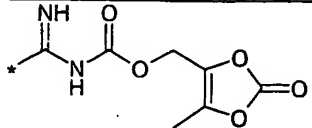
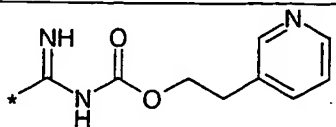
Tabelle 3

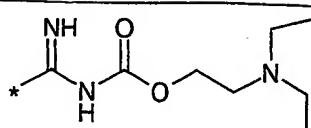
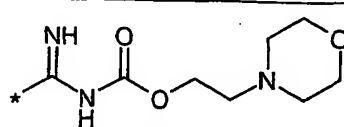
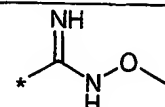
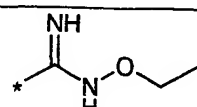
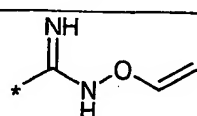
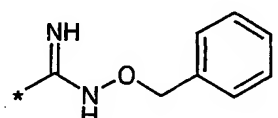
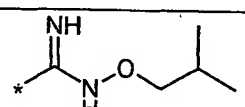
		
Nummer	R ¹	FAB
25		572
26		690
27		

28		678
29		586
30		
31		614
32		600
33		614
34		598
35		634
36		652

Weitere Beispiele für eine Variation des Restes R¹ für eine Herstellung von Prodrugs sind in Tabelle 4 angegeben. Die Herstellung der in Tabelle 3 und 4 dargestellten Prodrugs erfolgt analog der Vorschriften, welche beschrieben sind in S.N. Rahamthullah et al J. Med. Chem. 1999, 42, 3994 – 4000.

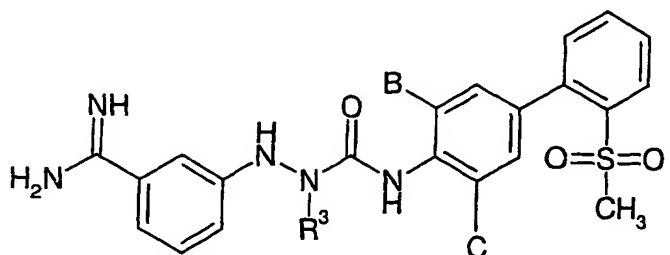
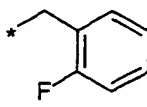
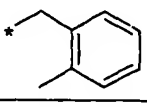
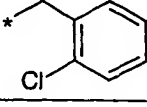
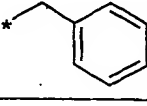
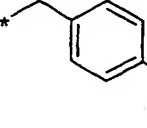
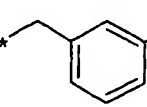
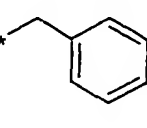
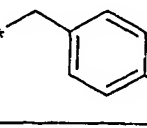
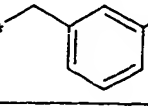
Tabelle 4

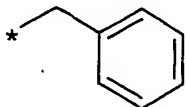
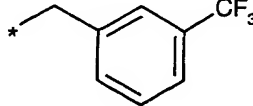
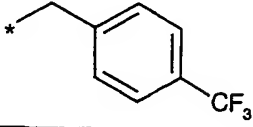
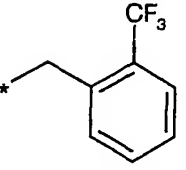
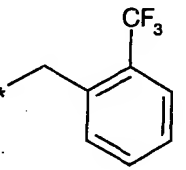
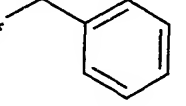
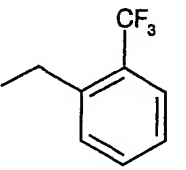
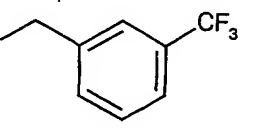
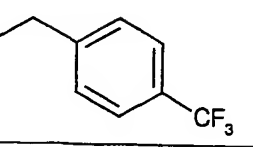
		
Nummer	R ¹	FAB
37		572
38		634
39		614
40		672
41		
42		692
43		
44		
45		

46		
47		
89		
90		
91		
92		
93		

Durch Substitution der als Rest R^3 eingeführten Alkyl- oder Arylgruppen mit z.B. Halogenatomen, Alkylgruppen oder Carboxylgruppen läßt sich die Polarität des Moleküls beeinflussen. Durch die Einführung von Fluoratomen wird die Verbindung lipophiler und wird daher leichter resorbiert. Beispiele für derartige Verbindungen sind in Tabelle 5 aufgeführt. Dabei wurde für einen bestimmten Wirkstoff die Gruppe R^3 variiert. Eine derartige Variation kann ohne weiteres auch für andere Reste R^1 und R^4 durchgeführt werden.

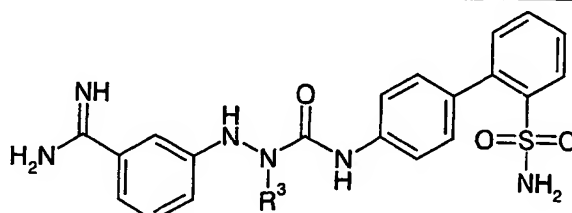
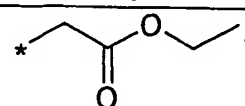
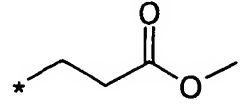
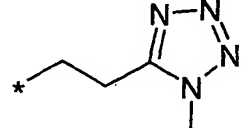

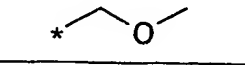
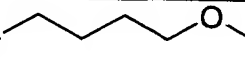
Tabelle 5

				
Nummer	R ³	B	C	FAB
48		H	H	
49		H	H	
50		H	H	
51		H	H	
52		H	H	
53		H	H	
54		H	H	582
55		H	H	582
56		H	H	

57		H	F	532
58		H	F	600
59		H	F	600
60		H	H	582
61		H	F	600
62		F	F	550
63		F	F	618
64		F	F	618
65		F	F	618

Weitere Beispiele für die Reste R^3 , welche Heteroatome enthalten, sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die Variation des Restes R^3 wurde dabei beispielhaft an einem Sulfonamidderivat vorgenommen.

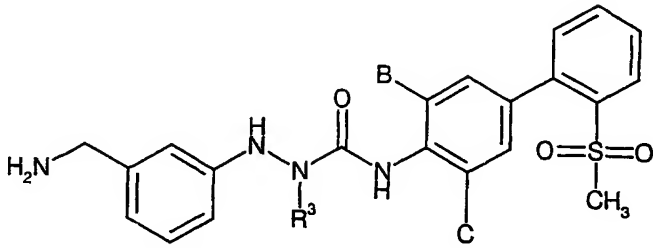
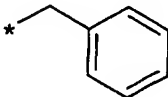
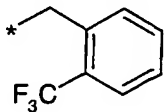
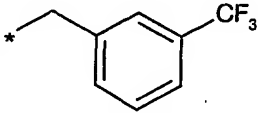
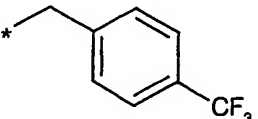
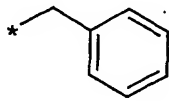
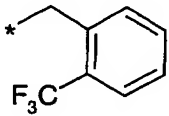
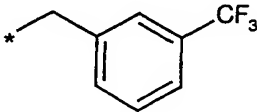
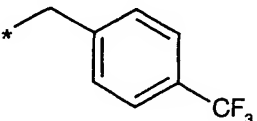
Tabelle 6

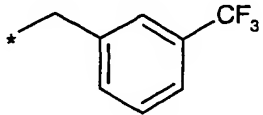
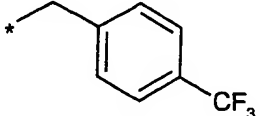
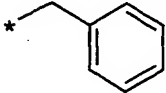
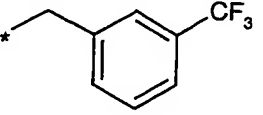
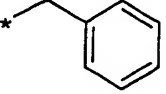
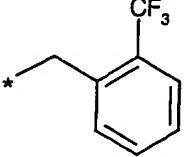
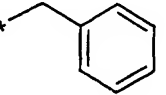
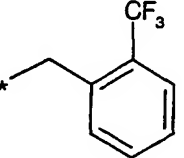
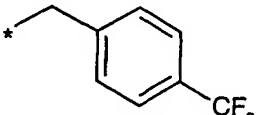
		
Nummer	R^3	FAB
66		
67		
68		
69		
70		
71		

Beispiele, in denen die Lipophilie der Verbindungen variiert wurde, sind in Tabelle 7 aufgeführt. Dabei umfaßt bei einem Teil der Verbindungen der Rest R^3 ein Trifluormethylgruppe.

Ferner wurden bei einem Teil der Verbindungen im Biphenylteil des Moleküls ein oder zwei Fluoratom(e) eingeführt. Die Variationen lassen sich ohne weiteres auf die anderen Verbindungen der Formel I übertragen.

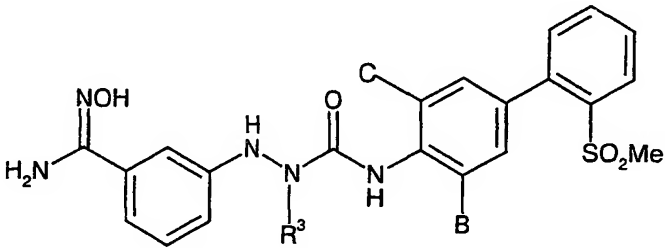
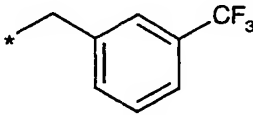
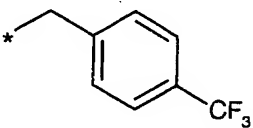
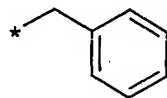
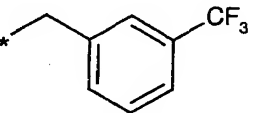
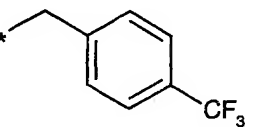
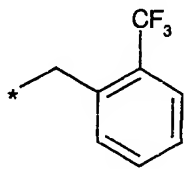
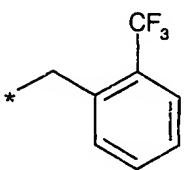
Tabelle 7

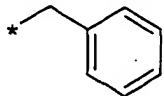
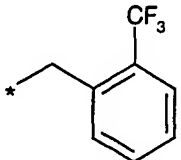
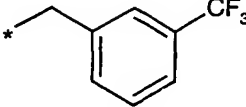
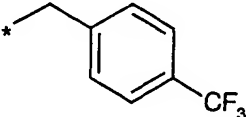
				
Nummer	R ³	B	C	FAB
72		H	H	
73		H	H	
74		H	H	
75		H	H	
76		F	H	
77		F	H	
78		F	H	
79		F	H	587

80		H	H	569
81		H	H	569
82		F	H	519
83		F	H	587
84		H	H	501
85		H	F	587
86		F	F	537
87		F	F	605
88		F	F	605

Weitere Verbindungen sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8

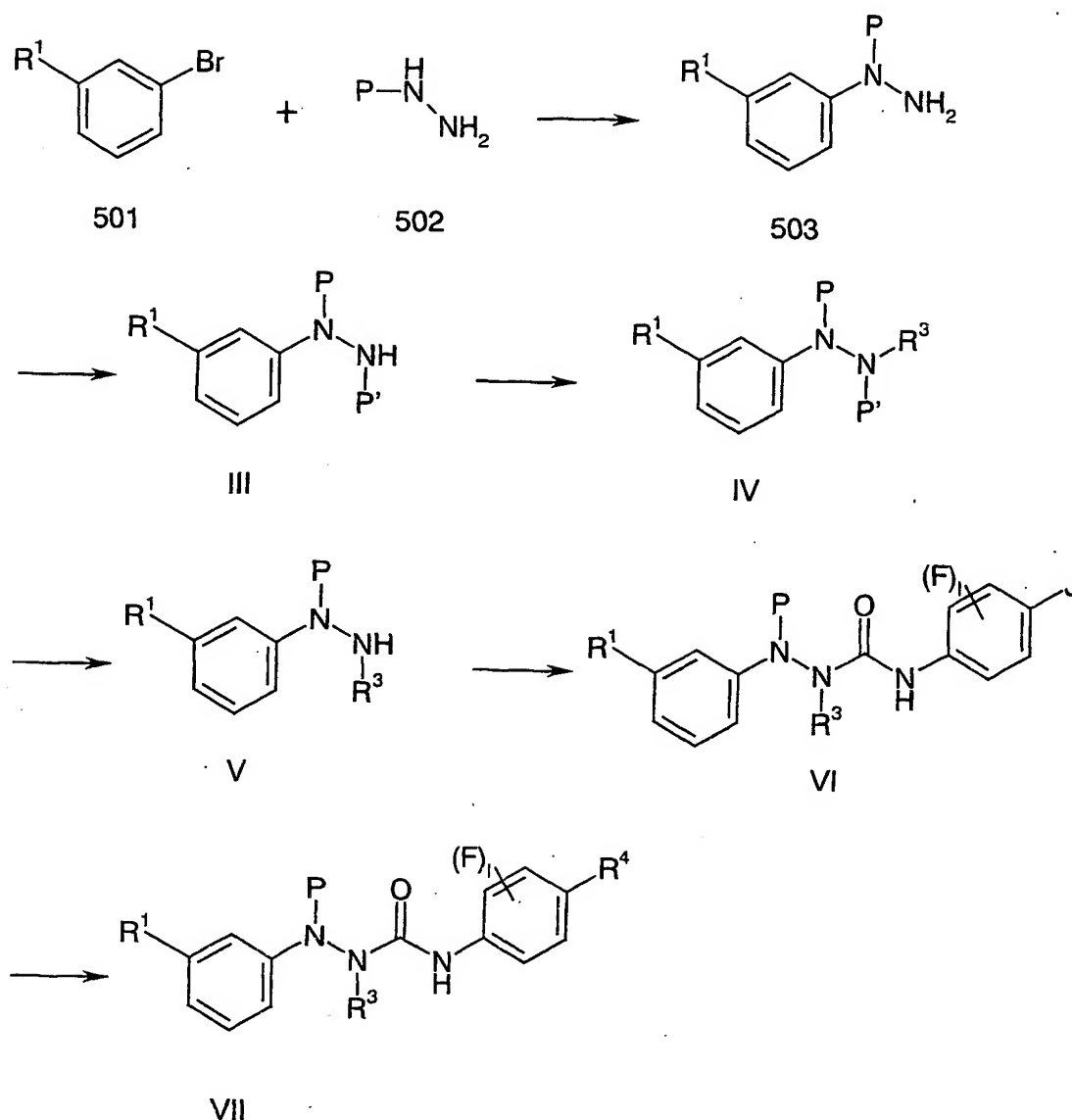
				
Nummer	R ³	B	C	FAB
94		H	H	598
95		H	H	598
96		F	H	548
97		F	H	616
98		F	H	616
99		H	H	598
100		F	H	616

101		F	F	566
102		F	F	634
103		F	F	634
104		F	F	634

Die oben anhand ausgewählter Verbindungen dargestellten Strukturelemente der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich beliebig kombinieren. Dadurch lassen sich die Verbindungen auf die beabsichtigte therapeutische Anwendung abstimmen.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich nach an sich bekannten Verfahren herstellen. Einige beispielhafte Synthesewege werden im weiteren vorgestellt.

Der Aufbau des Molekülgerüsts wird anhand von Schema 1 erklärt.

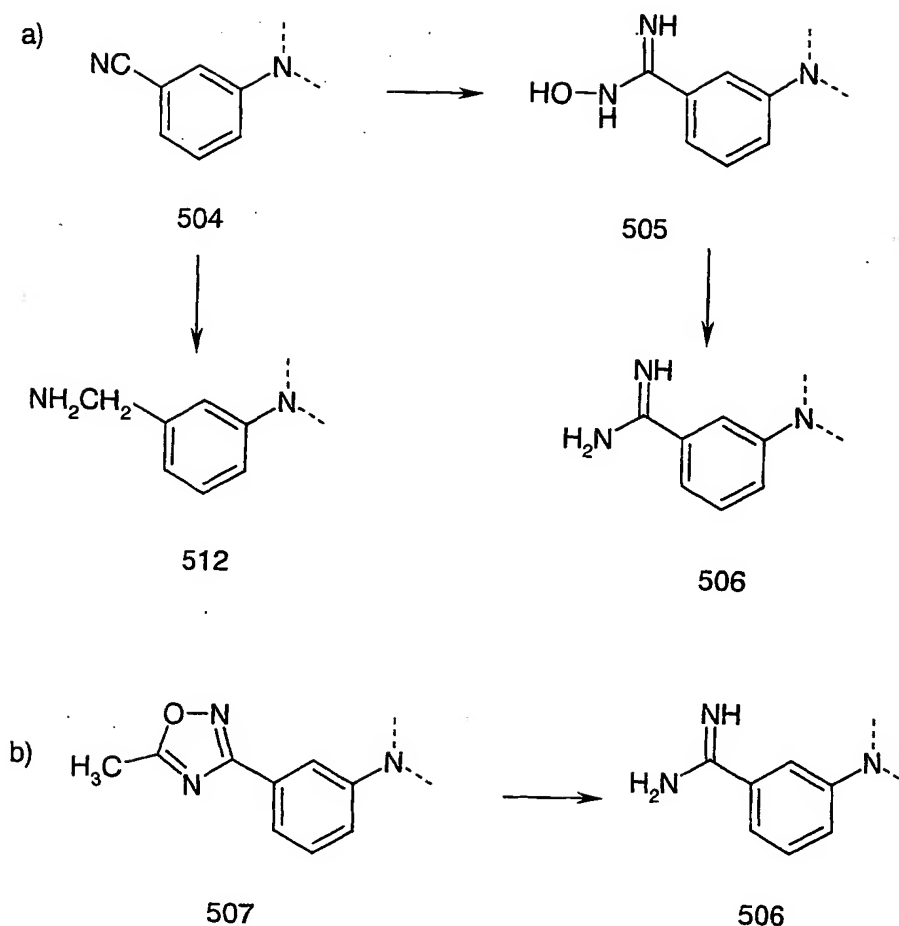


Schema 1

Die Synthese geht aus vom Brombenzolderivat 501. Der Rest R^1 ist bevorzugt eine Gruppe, die zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese in eine Amidinogruppe überführt werden kann. Entsprechende Strukturelemente werden weiter unten vorgestellt. Das Brom bildet die Abgangsgruppe für die Reaktion mit dem geschütztem Hydrazinderivat 502 (Wang Z. et al. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3543 – 3546). Das Bromatom kann daher auch durch andere geeignete Abgangsgruppen, beispielsweise andere Halogenide oder Sulfonate ersetzt werden. Das Hydrazinderivat 502 weist eine Schutzgruppe P auf. Als Schutzgruppe können übliche Schutzgruppen für Aminogruppen

verwendet werden. Als Schutzgruppe besonders geeignet ist die BOC-Schutzgruppe. Durch Umsetzung der Verbindungen 501 und 502 wird das geschützte Phenylhydrazinderivat 503 erhalten. Die freie NH_2 -Gruppe wird im nächsten Reaktionsschritt durch die Schutzgruppe P' geschützt. Man erhält die Zwischenverbindung III. Die Schutzgruppen P u. P' werden nach Möglichkeit unterschiedlich gewählt, um eine selektive Entschützung der beiden Stickstoffatome zu ermöglichen. Als Schutzgruppe P' können, wie oben erläutert, die dem Fachmann bekannten Schutzgruppen für Aminogruppen verwendet werden. Als nächstes erfolgt die Einführung des Restes R^3 indem beispielsweise die Verbindung III mit einem Alkylhalogenid zur Verbindung IV umgesetzt wird. Verbindung IV wird nun selektiv am terminalen Stickstoff entschützt unter Erhalt der Verbindung V. Durch Umsetzung mit gegebenenfalls F-substituiertem Jodphenylisocyanat gelangt man zur Verbindung VI. Das Jodatome in der Verbindung VI läßt sich substituieren wodurch der Rest R^4 in das Molekül eingeführt werden kann. Man erhält Verbindung VII. Der Rest R^4 liegt dabei in geeignet geschützter Form vor. Beispiele werden weiter unten erläutert. Die Verbindung VII enthält mit den Resten R^1 , P und R^4 im allgemeinen noch geschützte Strukturelemente. Die Abspaltung der Schutzgruppe P erfolgt nach üblichen Verfahren, beispielsweise mit Säure.

Schema 2 zeigt geeignete Reste R^1 , die bei dem oben vorgestellten Reaktionsschritten unverändert bleiben und dann ausgehend von Verbindung VII freigesetzt werden können. Aus Gründen der Übersichtlichkeit ist in Schema 2 nur die Phenylgruppe mit dem Rest R^1 dargestellt.

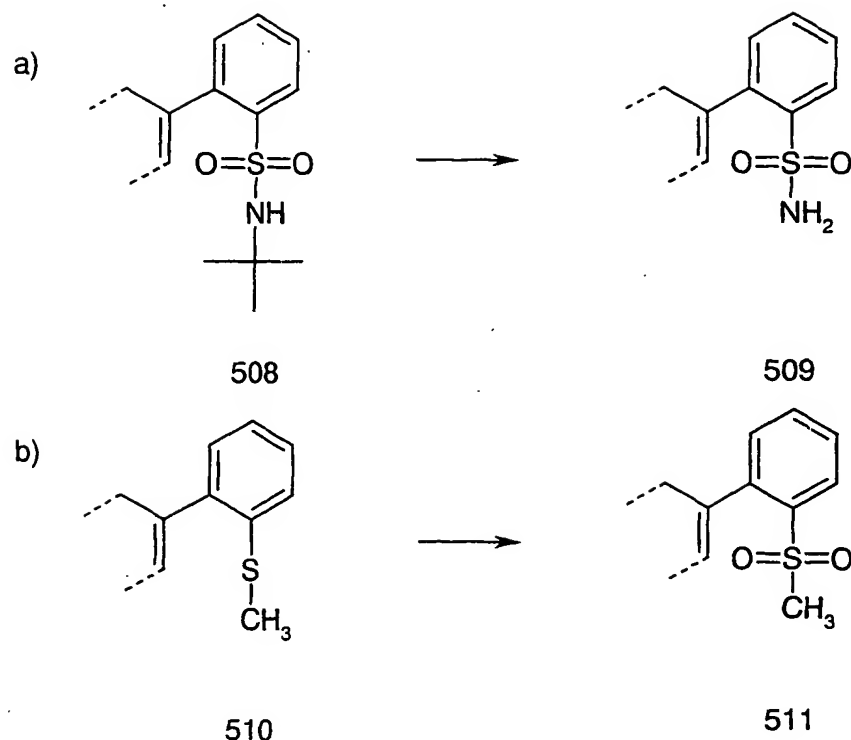


Schema 2

Die erste Möglichkeit besteht in der Einführung einer Nitrilgruppe. Diese läßt sich mit Hydroxylammoniumchlorid und Triethylamin in die Hydroxyamindino-Gruppe (505) überführen. Diese Verbindungen können bereits als Pro drug verwendet werden. Durch Reduktion mit Raney-Nickel unter Wasserstoffatmosphäre wird die Amidino-Gruppe (506) freigesetzt. Ebenfalls durch Reduktion entsteht aus dem Nitril (504) das Aminomethylderivat (512).

Eine weitere Möglichkeit ist unter b) gezeigt. Diese Gruppe (507) läßt sich ebenfalls mit Raney-Nickel und Wasserstoff in die Amidino-Gruppe (506) überführen.

In Schema 3 sind Möglichkeiten dargestellt, welche die Einführung einer Sulfonamid-Gruppe (a) sowie einer Methylsulfonyl-Gruppe (b) erlauben. Auch hier ist aus Gründen der Übersichtlichkeit nur der wesentliche Molekülteil (R^3) dargestellt.



Schema 3

Für die Herstellung von Sulfonamiden wird die Amino-Gruppe geeignet geschützt. Unter (a) ist der Stickstoff zum Beispiel mit einer tert-Butylgruppe geschützt. Die Abspaltung der Gruppe erfolgt mit Säure z.B. Trifluoressigsäure.

Zur Einführung der Methylsulfonyl-Gruppe wird von der entsprechenden Methylthio-Verbindung (510) ausgegangen. Ausgehend von der entsprechenden Verbindung VII wird die Methylthio-Gruppe z.B. mit Natriumperborat-Trihydrat in Essigsäure zur Methylsulfonyl-Verbindung 511 oxidiert.

Die o.a. Reaktionsschemata können vom Fachmann ohne weiteres variiert werden. Z. B. können andere Abgangs- oder Schutzgruppen eingesetzt werden. Sofern racemische Gemische bei den Reaktionen erhalten werden, können aus diesen auf die übliche Weise durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet werden, die dann nach üblichen Verfahren aufgetrennt werden. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Deri-

vate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgur fixierte, chiral derivatisierte Methacrylatpolymere).

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht chemischem Weg. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate zum Beispiel zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder ein oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können bei der Bekämpfung und Verhütung von thromboembolischen Erkrankungen wie Thrombose, myokardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzün-

dungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie und Claudicatio intermittens verwendet werden.

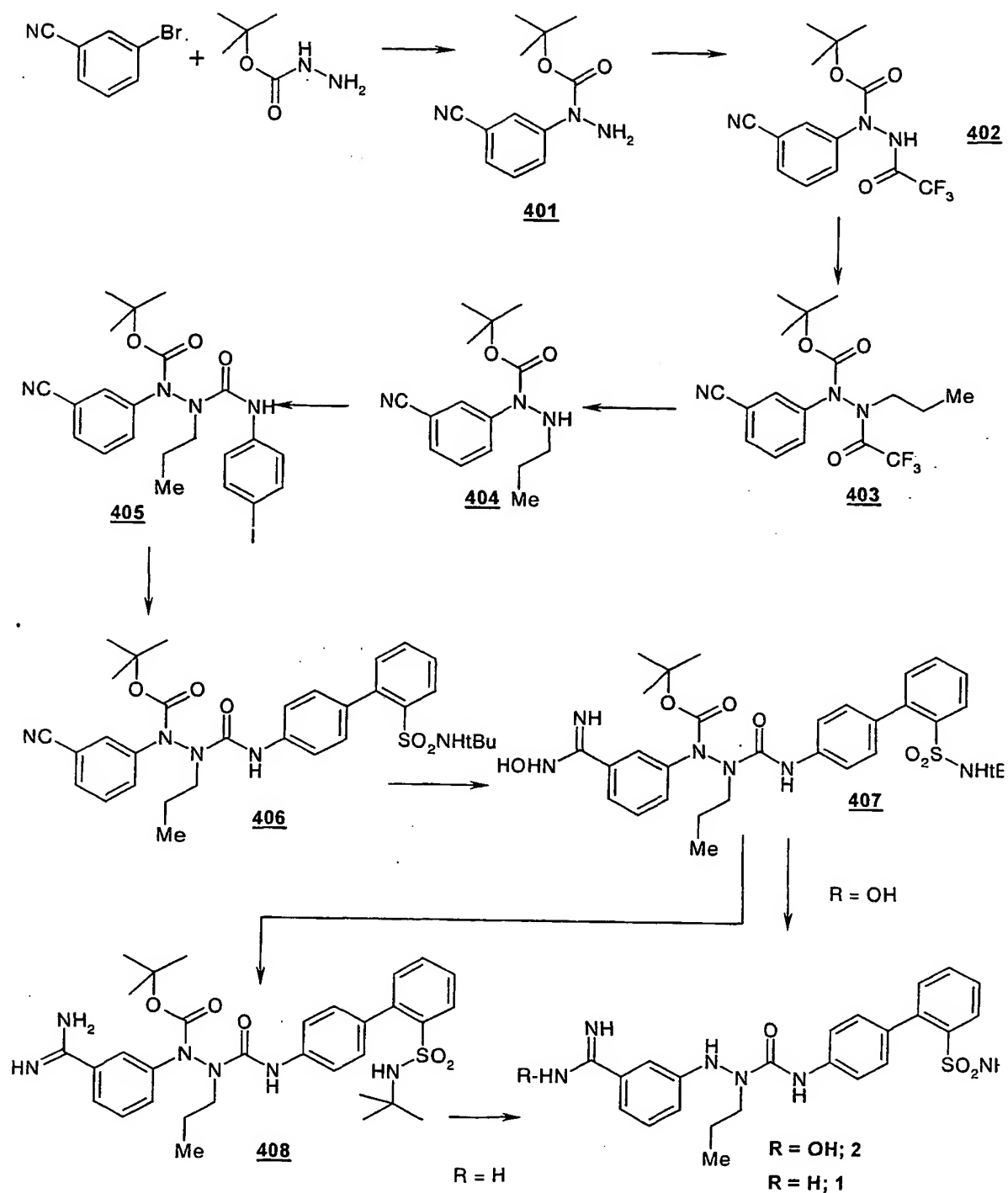
Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel vorzugsweise in Dosierungen zwischen 1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,02 und 10 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden Patienten hängt jedoch von verschiedenen Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinem Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Die Erfindung wird anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel A: Synthese von 4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-propylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid 1

Die Synthese ist in Schema 4 dargestellt.

- 31 -



Schema 4

2-(3-Cyanophenyl)-carbazinsäure-tert-butylester 401

50,0 g (0,275 mol) 3-Brombenzonitril in 400 ml THF werden unter Stickstoffatmosphäre mit 36,345 g (0,275 mol) tert-Butylcarbazat, 89,6 g (0,275 mol) Cäsiumcarbonat, 1,581 g (0,003 mol) Bis(dibenzylidenacetone)palladium und 4,602 g (0,008 mol) 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen versetzt und anschließend 18 h bei 110°C gerührt. Nach dem Abkühlen und üblicher Aufarbeitung erhält man so 15,8 g (24,7 %) **401** als Öl; MS(FAB) = 234. [Die Reaktion wird analog einer Vorschrift von Wang et al. Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 3543 durchgeführt].

2-(3-Cyanophenyl)-3-(2,2,2-trifluoracetyl)-carbazinsäure-tert-butylester 402

10,7 g (46 mmol) **401** werden in 200 ml THF mit 9,54 ml (68,8 mmol) Triethylamin versetzt. Unter Kühlung auf 5°C werden 7,02 ml (50,46 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid langsam zugetropft. Nach 6 h Rühren wird wie üblich aufgearbeitet und man erhält so 14,3 g (94,7 %) **402** als Öl, welches direkt in Stufe 3 eingesetzt wird.

2-(3-Cyanophenyl)-3-propyl-3-(2,2,2-trifluoracetyl)-carbazinsäure-tert-butylester 403

5,0 g (15,19 mmol) des Rohproduktes **402** werden unter Stickstoffatmosphäre in 100 ml DMF mit 7,42 g (22,77 mmol) Cäsiumcarbonat versetzt. Nach 30 min werden 3,87 ml (22,77 mmol) 1-Iodpropan langsam zugetropft und anschließend 18 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 5,64 g (100 %) **403** als Öl, welches direkt in Stufe 4 eingesetzt wird.

2-(3-Cyanophenyl)-3-propyl-carbazinsäure-tert-butylester 404

5,64 g (15,187 mmol) Rohprodukt **403** werden in 100 ml Methanol gelöst und bei RT mit 10 ml VE-Wasser und 1,08 g (45,24 mmol) Lithiumhydroxid versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 5 h gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 2,67 g (63,8 %) **404** als Öl; MS(FAB) = 276.

2-(3-Cyanophenyl)-3-(4-jodphenylaminocarbonyl)-3-propylcarbazinsäure-tert-butylester 405

2,0 g (7,273 mmol) **404** werden in 5,0 ml Pyridin mit 1,78 g (7,265 mmol) 4-Iodphenylisocyanat 1,5 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 3,2 g (84,7 %) **405** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 184-185°C; MS(FAB) = 521.

4'-[3-tert-Butoxycarbonyl-3-(3-cyanophenyl)-2-propylcarbazoylamino]-N-tert-butylbiphenyl-2-sulfonamid **406**

1,5 g (2,883 mmol) **405** und 1,112 g (4,324 mmol) 2-(t-Butylaminosulfonyl)-phenylboronsäure werden in 100 ml Ethylenglycoldimethylether gelöst, mit 63 mg (0,086 mmol) PdCl₂(dppf) und 20,0 ml 2N Natriumcarbonatlösung versetzt und anschließend 3 h bei 110°C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 1,32 g (75,6 %) **406** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 173-174°C; MS(FAB) = 606.

4'-[3-tert-Butoxycarbonyl-3-[3-(N¹-hydroxyamidino)-phenyl]-2-propylcarbazoylamino]-N-tert-butylbiphenyl-2-sulfonamid **407**

Eine Suspension von 1,0 g (1,651 mmol) **406** in 25,0 ml Ethanol werden mit 0,459 g (6,604 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 0,916 ml (6,604 mmol) Triethylamin versetzt und 5 h unter Rückfluss gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 1,05 g (99,6 %) **407** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 218-219°C; MS(FAB) = 639.

4'-[3-(3-Amidinophenyl)-3-tert-butoxycarbonyl-2-propylcarbazoylamino]-N-tert-butylbiphenyl-2-sulfonamid **408**

0,7 g (1,096 mmol) **407** werden in 10,0 ml Methanol gelöst, mit 0,25 ml Essigsäure und 0,3 g Raney Nickel wasserfeucht versetzt und 18 h unter H₂-Atmosphäre gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 0,62 g (90,8 %) **408** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt >300°C; MS(FAB) = 623.

4'-[3-(3-(N²-Hydroxyamidino)-phenyl)-2-propylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid **(2)**

0,2 g (0,313 mmol) **407** werden in 5,0 ml Trifluoressigsäure gelöst und 18 h. bei 5°C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 0,15 g (99,3 %) **2** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 163-164°C; MS(FAB) = 483.

4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-propylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (**1**)

0,5 g (0,803 mmol) **408** werden in 5,0 ml Trifluoressigsäure gelöst und 18 h bei 5°C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 0,15 g (99,3 %) **1** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 215-216°C; MS(FAB) = 467.

Beispiel B: Synthese von 1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylamino)-2-propylsemicarbazid **15**

Die Synthese ist in Schema 5 dargestellt:

Schema 5

2-(3-Cyanophenyl)-3-(2'-methylthiobiphenyl-4-ylaminocarbonyl)-3-propylcarbazinsäure-tert-butylester 409

1,5 g (2,883 mmol) **405** und 0,968 g (5,766 mmol) 2-(Methylthio)-phenylboronsäure werden in 100 ml Ethylenglycoldimethylether gelöst, mit 63 mg (0,086 mmol) PdCl₂(dppf) und 20,0 ml 2N Natriumcarbonatlösung versetzt und anschließend 3 h bei 110°C unter Stickstoffatmosphäre gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 1,28 g (75,9 %) **409** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 184-185°C; MS(FAB) = 517.

2-(3-Cyanophenyl)-3-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylaminocarbonyl)-3-propylcarbazinsäure-tert-butylester 410

0,8 g (1,548 mmol) **409** werden mit 1,433 g (9,312 mmol) Natriumperborat-Trihydrat in 15 ml Essigsäure suspendiert und 18 h bei 60°C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 0,65 g (76,5 %) **410** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 194-195°C; MS(FAB) = 549.

2-[3-(N¹-Hydroxyamidino)-phenyl]-3-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylaminocarbonyl)-3-propylcarbazinsäure-tert-butylester 411

Eine Lösung von 0,6 g (1,094 mmol) **410** wird in 25 ml Ethanol gelöst, mit 0,304 g (4,376 mmol) Hydroxylammoniumchlorid und 0,608 ml (4,376 mmol) Triethylamin versetzt und anschließend 18 h unter Rückfluß gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 0,11 g (17,3 %) **411** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 187-188°C; MS(FAB) = 582.

1-(3-N²-Hydroxyamidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylamino)-2-propylsemicarbazid 413

50,0 mg (0,086 mmol) **411** werden in 1,0 ml 4N HCl in Dioxan gelöst und 18 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 0,11 g (17,3 %) **413** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 195-196°C; MS(FAB) = 482.

2-(3-Amidinophenyl)-3-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylaminocarbonyl)-3-propylcarbazinsäure-tert-butylester 412

- 37 -

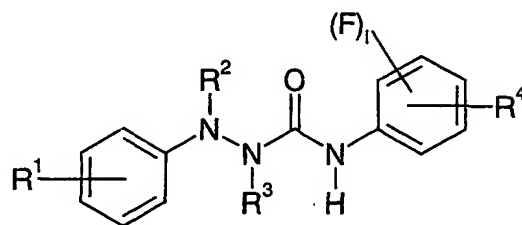
0,2 g (0,344 mmol) **411** werden in 5,0 ml Methanol gelöst, mit 0,1 ml Essigsäure und 0,1 g Raney Nickel wasserfeucht versetzt und 18 h unter H₂-Atmosphäre gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 0,19 g (100 %) **412** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt >300°C; MS(FAB) = 566.

1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylamino)-2-propylsemicarbazid **15**

0,2 g (0,354 mmol) **412** werden in 10 ml 4N HCl in Dioxan gelöst und 18 h bei RT gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man so 0,13 g (76,9 %) **15** als Kristalle mit einem Schmelzpunkt von >300°C; MS(FAB) = 466.

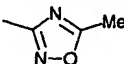
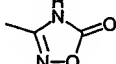
Patentansprüche

1. Semicarbazide der allgemeinen Formel I,



wobei bedeutet:

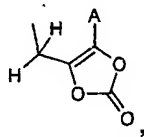
R^1 $-(CH_2)_n-NH_2$, $-CON=C(NH_2)_2$, $-NHC(=NH)-NH_2$ oder $-C(=NH)-NH_2$, das auch einfach mit $-OH$, $-OCOOA$, $-OCOO(CH_2)_nN(A)_2$, $-OCOO(CH_2)_m-$ Het, $-CO-C(A)_2-R^5$, $-COOA$, $-COSA$, $-COOAr$, $-COOAr'$ oder

durch   substituiert sein kann,

R^2 $COOA$,

R^3 unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen, worin eine oder zwei CH_2 -Gruppen durch O- oder S-Atome ersetzt sein können, Ar, Ar', X oder Hal,

R^4 mit $S(O)_kA$, $S(O)_kNHA$, CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN oder OA monosubstituiertes Phenyl,



R^5 $-CHal_3$, $-O(C=O)A$ oder

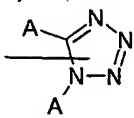
Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, OH, OA, NH_2 , NHA, NA_2 , NO_2 , CF_3 , CN, Hal, $NHCOA$, $COOA$, $CONH_2$, $CONHA$, $CONA_2$, $S(O)_nA$, $S(O)_nNH_2$, $S(O)_nNHA$, $S(O)_nNA_2$ substituiertes Phenyl oder Naphthyl,

Ar' $-(CH_2)_n-Ar$,

Het einen ein- oder zweikernigen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, über N oder C gebunden, der unsubstituiert oder durch A substituiert sein kann,

A H, unverzweigtes, verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit 1-20 C-Atomen,

X $-(CH_2)_n-Y$,



Y $COOA$,

Hal F, Cl, Br oder I,

n 1, 2, 3, 4, 5 oder 6,

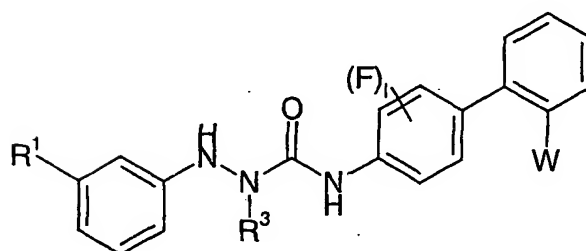
m 0 oder 1,

k 0, 1 oder 2,

l 0, 1, 2, 3 oder 4,

sowie ihre pharmazeutisch verträglichen Salze und Solvate.

2. Semicarbazide nach Anspruch 1 der Formel II



II

wobei R^1 , R^3 , A und k die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweisen, W $S(O)_kA$, $S(O)_kNHA$, CF_3 , $COOA$, CH_2NHA , CN oder OA und l 0, 1 oder 2 ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, nämlich:

4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-propylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (1),

4'-[3-(3-(N^2 -Hydroxyamidino)-phenyl)-2-propylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (2),

4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-methylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (3),

1-(3-Amidinophenyl)-2-methyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (4),

4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-ethylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (5),

- 1-(3-Amidinophenyl)-2-ethyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (6),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-isopropylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (7),
1-(3-Amidinophenyl)-2-isopropyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (8),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-butylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (9),
1-(3-Amidinophenyl)-2-butyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (10),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-isobutylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (11),
1-(3-Amidinophenyl)-2-isobutyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (12),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-pentylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (13),
1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylamino)-2-pentylsemicarbazid (14),
1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-ylamino)-2-propylsemicarbazid (15),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(2-butyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (16),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-butyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (17),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(cyclohexylmethyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (18),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(cyclohexylmethyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (19),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-benzylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (20),
1-(3-Amidinophenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (21),
1-(3-N²-Hydroxyamidinophenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (22),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-phenylcarbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (23),
1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-phenylsemicarbazid (24),

- N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäuremethylester (25),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(2,2,2-trichlorethylester) (26),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-thiocarbaminsäure-S-ethylester (27),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(4-methoxybenzylester) (28),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäureethylester (29),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäurepropylester (30),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäurebutylester (31),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäureisopropylester (32),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäureisobutylester (33),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäureallylester (34),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäurephenylester (35),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(2-fluorphenylester) (36),

2-Benzyl-1-[3-(N¹-(methylcarboxy)-amidino)-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (37),
2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-1-[3-(N¹-(phenylcarboxy)-amidino)-phenyl]-semicarbazid (38),
2-Benzyl-1-[3-(N¹-(isobutylcarboxy)-amidino)-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (39),
2-Benzyl-1-[3-[N¹-(2-methylcarboxy-2-propoxycarbonyl)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (40),
2-Benzyl-1-[3-[N¹-(1-(methylcarboxy)-ethoxycarbonyl)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (41),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(1-methyl-4-piperidinylester) (42),

- N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-[2-(4-pyridyl)-ethylester] (43),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-ylmethylester) (44),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-[2-(3-pyridyl)-ethylester] (45),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-[2-(N,N-diethylamino)-ethylester] (46),
N-[3-[2-Benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazido]-phenyl-(iminomethyl)]-carbaminsäure-[2-(N-morpholinyl)-ethylester] (47),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-fluorbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (48),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-methylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (49),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-chlorbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (50),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(3-chlorbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (51),
4-[1-(3-Amidinophenylamino)-3-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-ureidomethyl]-benzoesäure (52),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(3-methylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (53),
1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (54),
1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (55),
1-(3-Amidinophenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(3-trifluormethoxybenzyl)-semicarbazid (56),
1-(3-Amidinophenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (57),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (58),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (59),

- 1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (60),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (61),
1-(3-Amidinophenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (62),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (63),
1-(3-Amidinophenyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (64),

1-(3-Amidinophenyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (65),
2-[1-(3-Amidinophenylamino)-3-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-ureido]-essigsäureethylester (66),
3-[1-(3-Amidinophenylamino)-3-(2'-sulfamoylbiphenyl-4-yl)-ureido]-propionsäureethylester (67),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-[2-(1-methyltetrazol-5-yl)-ethyl]-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (68),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(2-methoxyethyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (69),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(methoxymethyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (70),
4'-[3-(3-Amidinophenyl)-2-(4-methoxybutyl)-carbazoylamino]-biphenyl-2-sulfonamid (71),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (72),
1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (73),
1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (74),
1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (75),
1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (76),
1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (77),

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (78),

1-(3-Aminomethylphenyl)-4-(3-fluor-2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-semicarbazid (79),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (80),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (81),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (82),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (83),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (84),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (85),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (86),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (87),

1-(3-Aminomethylphenyl)-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (88),

2-Benzyl-1-[3-(N¹-methoxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (89),

2-Benzyl-1-[3-(N¹-ethoxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (90),

2-Benzyl-1-[3-(N¹-vinylloxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (91),

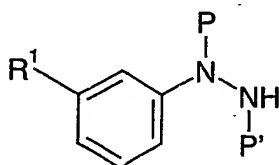
2-Benzyl-1-[3-(N¹-benzyloxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (92),

2-Benzyl-1-[3-(N¹-isopropoxy)-amidino]-phenyl]-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (93),

1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (94),

- 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (95),
 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (96),
 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (97),
 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (98),
 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonylbiphenyl-4-yl)-semicarbazid (99),
 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3-fluorobiphenyl-4-yl)-semicarbazid (100),
 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-benzyl-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (101),
 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(2-trifluormethylbenzyl)-4-(2'-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (102),
 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(3-trifluormethylbenzyl)-4-(2-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (103),
 1-[3-(N-Hydroxyamidino)-phenyl]-2-(4-trifluormethylbenzyl)-4-(2-methylsulfonyl-3,5-difluor-biphenyl-4-yl)-semicarbazid (104).

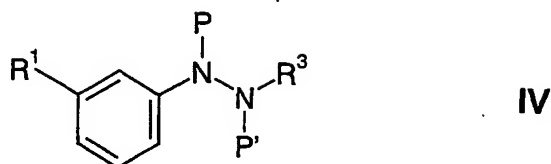
4. Verbindungen der Formel III:



III

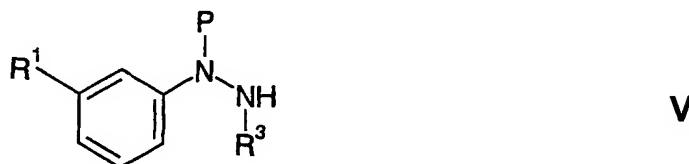
wobei P und P' gleich oder verschieden sein können und stehen für eine übliche Schutzgruppe für Stickstoff und R¹ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung aufweist.

5. Verbindungen der Formel IV



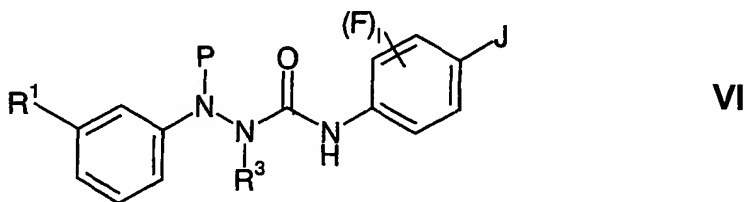
wobei R¹, R³, P und P' die in den Ansprüchen 1 und 3 angegebene Bedeutung aufweisen.

6. Verbindungen der Formel V



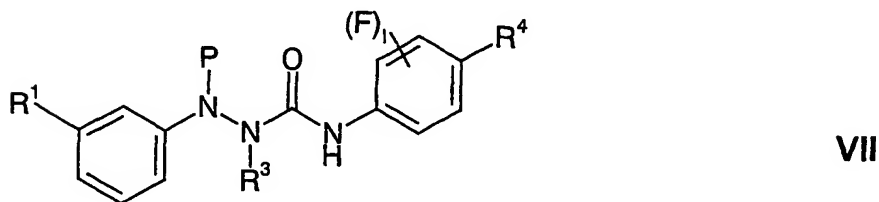
wobei R¹, R³ und P die in den Ansprüchen 1 und 3 angegebene Bedeutung aufweisen.

7. Verbindungen der Formel VI



wobei R¹, R³ und P die in den Ansprüchen 1 und 3 angegebene Bedeutung aufweisen und ! 0, 1, 2, 3 oder 4 ist.

8. Verbindungen der Formel VII



wobei R^1 , R^3 , R^4 und P die in den Ansprüchen 1 und 3 angegebene Bedeutung aufweisen, und I 0, 1, 2, 3 oder 4 ist.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei zumindest eine der folgenden Reaktionsschritte durchgeführt wird:
 - a) Umsetzung von Verbindungen der Formel III zu Verbindungen der Formel IV,
 - b) Umsetzung von Verbindungen der Formel IV zu Verbindungen der Formel V,
 - c) Umsetzung von Verbindungen der Formel V zu Verbindungen der Formel VI,
 - d) Umsetzung von Verbindungen der Formel VI zu Verbindungen der Formel VII.
10. Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate als Arzneimittel.
11. Verwendung von Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Thrombosen, myokardialen Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Restenose nach Angioplastie, Claudicatio intermittens, Tumoren, Tumorerkrankungen und/oder Tumormetastasen.
12. Pharmazeutische Zubereitung, umfassend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze oder Solvate.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/09667

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07C311/47 C07C317/42 C07C333/04 C07D211/46 C07D213/30
 C07D257/04 C07D295/08 C07D317/40 A61K31/175 A61K31/18
 A61P9/00 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J.M. FEVIG, ET AL.: "Preparation of meta-amidino-N,N-disubstituted anilines as potent inhibitors of coagulation factor Xa" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 22, 17 November 1998 (1998-11-17), pages 3143-3148, XP004143716 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL ISSN: 0960-894X table 1	1,10-12
A	EP 1 020 434 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 19 July 2000 (2000-07-19) page 3 -page 4	1,10-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 November 2001

Date of mailing of the international search report

12/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/09667

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1020434	A	19-07-2000	
		AU 8747598 A	16-03-1999
		EP 1020434 A1	19-07-2000
		CN 1268116 T	27-09-2000
		WO 9910316 A1	04-03-1999
		ZA 9807676 A	25-02-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
F. 01/09667

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C311/47 C07C317/42 C07C333/04 C07D211/46 C07D213/30
 C07D257/04 C07D295/08 C07D317/40 A61K31/175 A61K31/18
 A61P9/00 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	J.M. FEVIG, ET AL.: "Preparation of meta-amidino-N,N-disubstituted anilines as potent inhibitors of coagulation factor Xa" BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, Bd. 8, Nr. 22, 17. November 1998 (1998-11-17), Seiten 3143-3148, XP004143716 Elsevier Science Publishers, Amsterdam, NL ISSN: 0960-894X Tabelle 1	1,10-12
A	EP 1 020 434 A (KISSEI PHARMACEUTICAL) 19. Juli 2000 (2000-07-19) Seite 3 -Seite 4	1,10-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Denutzug, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Δ Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. November 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/11/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

English, R

INTERNATIONAL FR RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/09667

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1020434 A	19-07-2000	AU 8747598 A	16-03-1999
		EP 1020434 A1	19-07-2000
		CN 1268116 T	27-09-2000
		WO 9910316 A1	04-03-1999
		ZA 9807676 A	25-02-1999

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)